

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

09/675-323

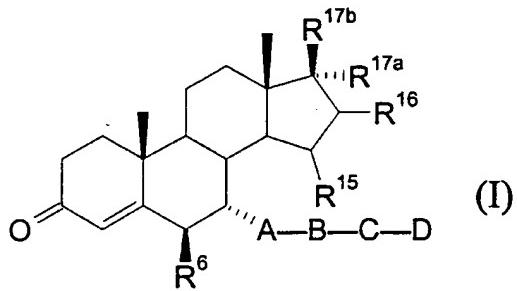
4/Cont

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :<br><br>C07J 1/00, A61K 31/565, C07J 31/00,<br>41/00, 43/00, 33/00, 51/00  |  | A1   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/39148</b><br><br>(43) Internationales<br>Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00) |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/10355</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Dezember 1999<br/>(23.12.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:<br/>198 60 719.9 23. Dezember 1998 (23.12.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): CLEVE, Arwed [DE/DE]; Konstanzer Str. 8, D-10707 Berlin (DE). SAUER, Gerhard [DE/DE]; Königsbacher Zeile 41a, D-13465 Berlin (DE). HUWE, Christoph [DE/DE]; Sandhauser Str. 111, D-13505 Berlin (DE). PARCZYK, Karsten [DE/DE]; Ahlener Weg 9, D-12207 Berlin (DE). HOFFMANN, Jens [DE/DE]; Grossstückenfeld 27, D-16567 Mühlenbeck (DE). SCHNEIDER, Martin [DE/DE]; Schluchseestr. 6a, D-13469 Berlin (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p>  |  | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b><br/><i>Mit internationalem Recherchenbericht.<br/>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> |  |
| <p>(54) Title: NEW 7-ALPHA, 17-ALPHA-BIS-ALKYLATED TESTOSTERONE DERIVATIVES AND THEIR USE IN LONG-TERM THERAPY OF ANDROGEN-DEPENDENT DISEASES</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE 7-ALPHA, 17-ALPHA-BIS-ALKYLIerte TESTOSTERONDERivate UND IHRE VERWENDUNG ZUR LANGZEITTHERAPIE VON ANDROGEN-ABHÄNGIGEN ERKRANKUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to new <math>7\alpha</math>, <math>17\alpha</math>, <math>17\beta</math>-substituted testosterone derivatives of general formula (I) and their use as pure antiandrogens for the long-term therapy of androgen-dependent diseases, notably for the long-term antiandrogen therapy of prostate carcinoma. In the general formula (I) A is an unbranched C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-alkylene group; B is an oxygen atom, -S(O)<sub>p</sub>- group, in which p is 0, 1 or 2, an iminocarbonyl group -C(O)N(Y)-, an imino group -N(Y)-, a carbonylimino group -N(Y)C(O)-, a sulfonylimino group -NN(Y)S(O)<sub>2</sub>-, where Y is a hydrogen atom or a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl group, a sulfonyloxy group -OS(O)<sub>2</sub>-, a dimethylsilyloxy group -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- or a carbonylsulfanyl group -SC(O)- or a bond between A and C or, together with C, a bond between A and D; C is a bond between B and D or, together with B, a bond between A and D or an unbranched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylene group, a phenylene group, a substituted phenylene group, a five-membered ring or six-membered ring heteroarylene group, a substituted five-membered ring or six-membered ring heteroarylene group or a five-membered ring or six-membered ring heteroarylene group fused with a phenyl ring; and D is a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl group, a vinyl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy group, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl group, a bis(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl)methyl group, an acetyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl)methyl group, a cyan group, a carboxy group, an azide group, a hydroxy group, a halogen atom or a rest of the formula C<sub>n</sub>F<sub>m</sub>H<sub>o</sub>, in which n is 1, 2, 3 or 4, m &gt; 1 and m+o = 2n+1.</p> |  |  |  |
|   |  |  |  |

### Patentansprüche

1. Testosteronderivate der allgemeinen Formel I



in der

$R^6$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_1\text{--}C_{10}$ -Alkoxygruppe, eine  $C_1\text{--}C_{10}$ -Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

$R^{15}$  und  $R^{16}$  je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

$R^{17a}$  eine  $C_1\text{--}C_4$ -Alkylgruppe, eine  $C_2\text{--}C_4$ -Alkinylgruppe, oder einen Rest der Formel  $C_nF_mH_o$  darstellt, wobei  $n=1,2,3$  oder  $4$ ,  $m>1$  und  $m+o=2n+1$  ist,

$R^{17b}$  eine Hydroxygruppe, eine  $C_1\text{--}C_{10}$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1\text{--}C_{10}$ -Alkanoyloxygruppe ist,

A eine unverzweigte  $C_6\text{--}C_{13}$ -Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung  $-\text{S}(\text{O})_p-$ , wobei  $p=0,1$  oder  $2$  ist, eine Iminocarbonylgruppe  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Y})-$ , eine Iminogruppe  $-\text{N}(\text{Y})-$ , eine Carbonyliminogruppe  $-\text{N}(\text{Y})\text{C}(\text{O})-$ , eine Sulfonyliminogruppe  $-\text{N}(\text{Y})\text{S}(\text{O})_2-$ , wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1\text{--}C_8$ -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe  $-\text{OS}(\text{O})_2-$ , eine Dimethylsilyloxygruppe  $-\text{O-Si}(\text{CH}_3)_2-$  oder eine Carbonylsulfanylgruppe  $-\text{SC}(\text{O})-$

darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

- C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist

und

- D ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel C<sub>n</sub>F<sub>m</sub>H<sub>o</sub> darstellt, wobei n=1,2,3 oder 4, m>1 und m+o=2n+1 ist.

2. Testosteronderivate gemäß Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>17a</sup> die Methylgruppe, die Ethylgruppe, die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe darstellt.

3. Testosteronderivate gemäß Anspruch 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>17b</sup> die Hydroxygruppe, eine C<sub>1</sub>–C<sub>5</sub>-Alkoxygruppe oder eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkanoyloxygruppe ist.

4. Testosteronderivate gemäß Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>17b</sup> die Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy- oder Acetoxygruppe ist.

5. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R^6$  ein Wasserstoffatom, die Hydroxgruppe oder ein Halogenatom darstellt.
6. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R^{15}$  und  $R^{16}$  je ein Wasserstoffatom darstellen.
7. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
der Rest ABCD 9-Hydroxynonyl, 7-(Acetylsulfanyl)heptyl oder 7-(4-Cyanbutoxy)heptyl  
bedeutet.
8. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Fünfring- oder Sechsring-Heteroaromaten des Restes C Pyrrol, Thiophen, Imidazol,  
Thiazol, Oxazol, Triazol, Thiadiazol, Indol, Benzoxazol, Benzothiazol, Pyridin oder  
Pyrimidin sind.
9. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
sie die folgenden Verbindungen darstellen:

$7\alpha$ -(9-Chlormonyl)- $17\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en- $17\beta$ -yl-acetat

$7\alpha$ -(9-Chlormonyl)- $17\beta$ -hydroxy- $17\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

$17\beta$ -Hydroxy- $7\alpha$ -(9-iodnonyl)- $17\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

$17\beta$ -Hydroxy- $7\alpha$ -(9-hydroxynonyl)- $17\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

7 $\alpha$ -(10-Chlordecyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(11-hydroxyundecyl)-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

7 $\alpha$ -(11-Bromoundecyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-(phenylsulfanyl)heptyl]androst-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-(phenylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on

7 $\alpha$ -[9-[(5-Chlorpentyl)sulfanyl]nonyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

7 $\alpha$ -(9-Azidononyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

7 $\alpha$ -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-[(4,4,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on

N-[7-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)heptyl]pentanamid

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -octannitril

5-[[7-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)heptyl]oxy]pentannitril

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on

N-[9-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]methansulfonamid

7 $\alpha$ -(9-Chlornonyl)-6 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat